

Egyes mérgek cardio-vasculáris hatásáról

I. Alkifoszfát mérgezések cardiovascularis hatása*

Írta: **Kenéz István** dr. orvosalezredes és **Dávid Gábor** dr. orvosalezredes

Az alkifoszfát-mérgezés hatásmechanizmusának kutatásában központi helyet foglal el az ilyen típusú anyagok cholinesterase bénító effektusának vizsgálata.

A vonatkozó szakirodalom [Sartori (1), Summerson (3), Bordás és mtsai (2), Dawies és mtsai (4, 5)] is főleg ezzel a kérdéssel, illetve a bénult cholinesterase reaktiválás kérdésével foglalkozik. Ezzel szemben a kutatók alig foglalkoznak az alkifoszfátok okozta mérgezések során fellépő egyéb súlyos kórélettani jelenségekkel, noha a mérgezés képének középpontjában a cholinesterase bénító hatás mellett — vagy talán épp ezzel összefüggésben — egyéb kórélettani folyamatok is lezajlanak.

A cholinesterase bénítókkal folytatott kísérleteink kapcsán bizonyos megfigyeléseink azt a nézetünket támasztották alá, hogy a súlyos, heveny mérgezés lefolyásában éppen a cardiovascularis rendszer károsodása jelentős. Ennek a kérdésnek a tanulmányozása elhanyagolt, pedig a cholinesterase bénító hatású vegyi anyagok nemcsak a hadikémianak és a katonai toxikológiának, hanem az agrotoxikológiának is igen fontos kutatási területe.

Az említett okok miatt tettük vizsgálat tárgyává a cholinesterase bénító, általános mérgező harcanyagok közé tartozó alkifoszfát Tabun cardiovascularis károsító hatását funkcionális (EKG, vérnyomás), morphologiai és biokémiai (ATP-, mint magasenergiájú fosztagén, tartalom meghatározás a szív és vázizomzatban) módszerekkel.

METODIKA:

a) *EKG vizsgálatokat* 20 db., átlag 2000 g súlyú nyúlón végeztük, felvéve a mérgezés előtti EKG képet a szokásos I—II—III elvezetéssel. Az állatokat 1 mg/kg Tabunnal s. c. mérgeztük, majd 15 percenként felvételeket készítettünk tülelektrodákkal.

b) *Morphologiai vizsgálatokat* az EKG vizsgálatok során, a mérgezés következtében elpusztult, vagy 24 óra múlva a nyúltvelő zúzásával leölt állatok szívéből, formalinba fixált és haematoxin-eosinnal festett metszeteken végeztünk.

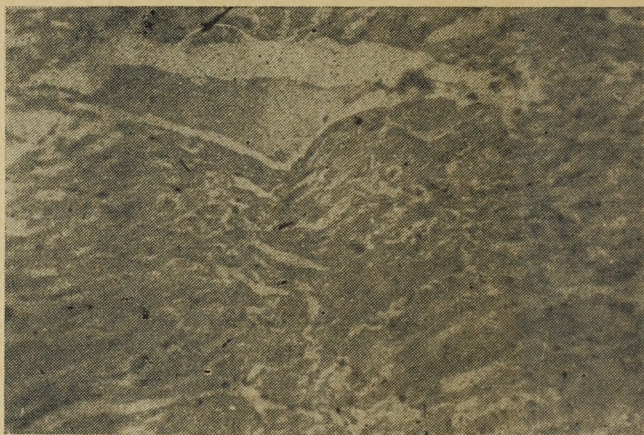
c) *Biokémiai vizsgálatokat* a szív és a vázizomzat ATP-tartalmára vonatkozóan végeztünk. Meghatároztuk 30 db. normál kontroll és 30 db. 1,5 mg/kg Tabunnal subcután mérgezett és a mérgezés következtében percekben belül elpusztult nyulaknak a bekövetkezett halál után azonnal kipreparált kamrai szívizom és vázizom (sartorius) ATP-tartalmát az általunk módosított Lohmann-eljárás (6) szerint.

d) *Véres vérnyomás mérést*, a vérnyomás ingadozását 20 db. chloraloseuretánnal altatott macskán, kymographionon regisztrálva végeztük 0,5 és 1,0 mg/kg i. v. adott Tabun mérgezés után.

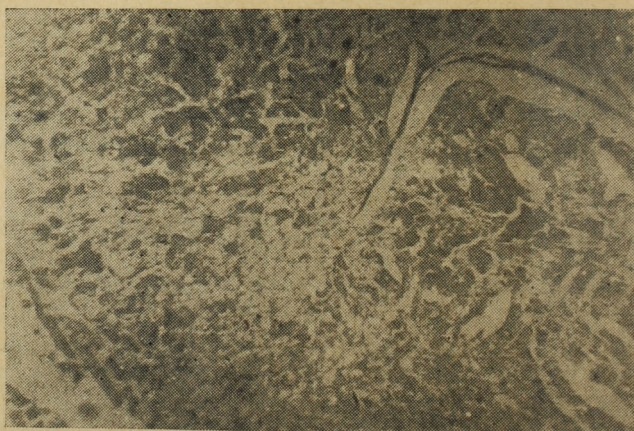
* V. Honvédorvos Tudományos Értekezleten megtartott előadás alapján.

EREDMÉNYEINK:

Az EKG vizsgálatok, melyeket lényegében csak tájékoztató jellegűnek szánunk, egyértelműen azt mutatták, hogy a szívizomzatban friss, a mérgezés következtében fellépő infarctusok keletkeznek (bradycardia, mély Q_{1,2} ST_{1,2} eleváltság, változó nagyságú T hullámok). Ezek a tájékoztató vizsgálatok, valamint a klinikai kép tették indokolttá, hogy a vizsgálatokat kiterjesszük a histológiai és biokémiai irányban.



1. sz. ábra: Parenchymás elfajulás a szívizomzatban Tabun-mérgezés hatására.



2. sz. ábra. Parenchymás elfajulás a szívizomzatban Tabun-mérgezés hatására.

Az elvégzett szövettani vizsgálatok azt mutatták, hogy a keringési károsodás főleg a vénás rendszerre terjed ki, mikrothrombusok formájában. Lényegesnek látszik az a körülmény is, hogy a szívizomzatban helyenként bevérvések és a rostok között töredezés és felpuffadás látható. Az észlelt myomalátia és az értünetek diffúz parenchymás elfajulásra utalnak (1. és 2. ábra).

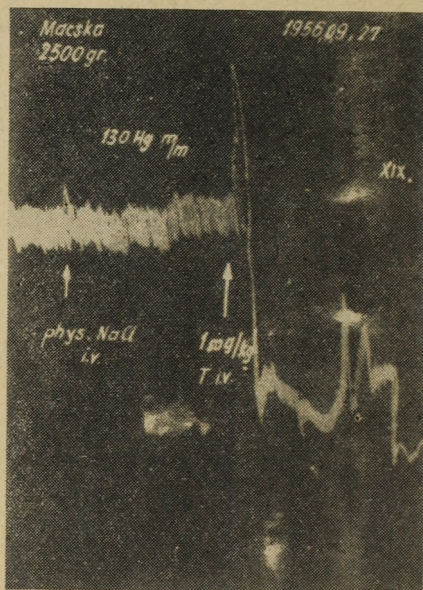
ATP-kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy a normális állat szívizomzatának ATP-tartalma középértékben 181,7 mg pro 100 g nedves szerv, míg a mérgezett állatoknál ez az érték 246 volt. A vázizomzatra nézve pedig azt találtuk, hogy a normál állatoknál a vázizomzat ATP-tartalma 437 mg pro 100 g nedves szövet, míg a mérgezeteknél ez az érték 253 (3. ábra).*

Fsz.	S Z Í V - I Z O M		V Á Z - I Z O M	
	normál	mérgezett	normál	mérgezett
1	163	215	368	269
2	195	222	449	215
3	185	175	456	210
4	163	182	415	220
5	194	293	419	238
6	210	265	405	251
7	185	263	474	265
8	225	178	416	214
9	195	238	389	280
10	163	211	400	265
11	163	290	410	254
12	185	280	417	268
13	185	242	459	228
14	194	190	439	250
15	187	222	368	280
16	190	171	370	215
17	150	182	449	269
18	175	215	423	315
19	226	280	455	223
20	172	293	426	175
21	171	268	344	226
22	179	275	461	222
23	181	277	477	235
24	178	280	540	197
25	185	267	514	333
26	225	289	480	278
27	137	259	476	323
28	218	287	455	325
29	121	286	474	290
30	150	290	482	300
M	181,7	246,0	437,0	253

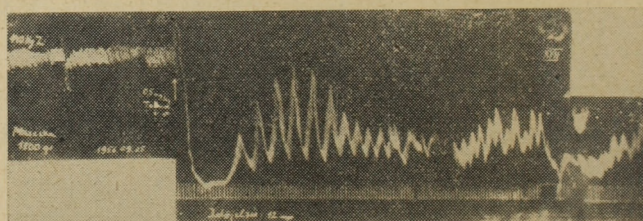
3. sz. ábra: ATP tartalom változása aszív- és vázizomzatban.

* P érték mindkét esetben kisebb mint 0,01 (MTA Alk. Mat. Int. Orv. Biol csoport: Dr. Juvancz Iréneusz).

Az arteriás vérnyomás az intravénásan beadott Tabun hatására, mind az 1,0, mind a 0,5 mg/kg dózis hatására nagyfokú kezdeti zuhanást, majd hullámzó ingadozást mutat, mely ingadozásra jellemző a lefele irányuló tendencia (4. és 5. ábra).



4. sz. ábra: A vérnyomás változása Tabun-mérgezésben



5. sz. ábra. A vérnyomás változása Tabun-mérgezésben.

MEGBESZÉLÉS:

Kísérleti eredményeinket és megfigyeléseinket elemezve megállapíthatjuk, hogy elsősorban az EKG elváltozások utaltak arra, hogy alkilfoszfát mérgezés hatására az élő magasabbrendű organizmusban a cholinesterase bénító hatásán kívül, vagy éppen azzal összefüggésben, más kóros folyamatok is lezajlanak. Ezek közül adott esetben nagy jelentőségű a cardiovascularis rendszer károsodása.

A cardiovascularis rendszer laesiójára vonatkozó mélyrehatóbb kísérleteink eredménye, — mikromorphológiai elváltozások, valamint biokémiai észleléseink,

a vasoregulatio kórélettani tanulmányozása — egyértelműen bizonyították, hogy az alkilfoszfát mérgezések kapcsán létrejövő cardiovascularis károsodások kifejezettek, mint ahogy már az EKG vizsgálatok elemzéséből is várhattuk. Ezt a véleményünket méginkább alátámasztja a szívizomzat ATP-tartalmában bekövetkező változás. Hasonló észlelésről számolt be *Pscheidt* és *Michaelis* (7), akik megfigyelték, hogy alkilfoszfát mérgezés hatására az agy foszfagénjei (főleg az ATP) felszaporodnak.

Ezeket a kísérleti eredményeket véleményünk szerint úgy kell értelmezni, hogy a hypoxaemiára érzékeny szívizomzat hasonló módon reagál, mint a hypoxaemiára igen érzékeny központi idegrendszer. Ez a hypoxaemia pedig visszavezethető a légzőközpont depressiójára, illetve paretikus állapotára, valamint a görcsök kapcsán létrejövő relatív hypoxaemiára.

A vázizomzat ATP-tartalmának a mérgezés hatására bekövetkező signifikans csökkenése pedig, — úgy véljük — *Mnuhina* (8) és *Kovách* (9, 10, 11) észleléseivel meggyőzően az extrém mérvű izommunka egyenes következménye.

A mérgezés hatására létrejövő, szinte kritikussá váló véryomásosítás, majd az ezt követő szakaszos, de végeredményben folytonosan csökkenő tendenciát mutató ingadozás arra utal, hogy a cardiális állapot romlása mellett a vasomotor központ ledaltságát, illetve bénultságát a neurohormonális rendszer regulációja eredménytelenül próbálja kompensálni. Ugyanis mellékvese-irtott állatokon végzett kísérleteink egyértelműen bizonyították, hogy mellékvese-irtás után történt mérgezéskor csupán extrém, halálhoz vezető véryomás zuhanást észleltünk, minden compensációs jelenség nélkül.

Végeredményben elmondhatjuk, hogy az alkilfoszfát mérgezés hatására létrejövő cardiovascularis károsodás complex kórfolyamat. E complex folyamat componensei a légzőközpont és a vasomotor központ működésének deprimáltsága, illetve részleges bénultsága, az ezt követő ATP-tartalom változás a szív és vázizomzatban és a neurohormonális vasoregulatio mélyreható zavara.

Összefoglalás:

Heveny alkilfoszfát mérgezés hatására létrejövő cardiovascularis károsodás jeleit vizsgálva megállapítást nyert, hogy ez a károsodás complex kórélettani folyamat eredménye. A folyamat legjelentősebb componense az általános hypoxiás állapot, amelynek következménye a cardiovascularis rendszer károsodása. E rendszer károsodását mutatja a szívizomzatban észlelt histológiai elváltozás, továbbá a szív és vázizomzat ATP-tartalmában bekövetkező változások: mérgezésre a szívizomzat ATP tartalom növekedése és ugyanakkor a vázizomzatban csökkenése észlelhető a normál kontrollhoz viszonyítva.

IRODALOM:

1. *Sartori M.*: Chemical Reviews. 1951. — 2. *Bordás és mtsai.*: Egészségtudomány. 1958. 2. 56—73. — 3. *Summerson W. H.*: Armed. Forc. Chem. Journ. 1955. 9. 24—26. — 4. *Dawies és mtsai.*: Brit. Journ. of Pharmacol. and Chemother. 1959. 14. 5—8. — 5. *Idem.* Ibidem: 1960. 15. 271—278. — 6. *Lohmann*: Biochem. Ztschr. 1929. 202. 466. — 7. *Pscheidt and Michaelis*: Suomen Kemistilehti. 28. B No. I. 72—73. (1955), Ref.: Chem. Abstr. Vol. 49. No. 10. (1955). — 8. *Mnuhina*: Fiziol. Zsurn. 1955. 1. 89—95. — 9. *Kovách A. és mtsai.*: Kísérletes Orvostudomány. 1952. 4. 216—222. — 10. *Idem.*: Ibidem. 222—228. — 11. *Idem.*: Ibidem. 291—293.

Подполковник м/сл д-р И. Кенез, подполковник м/сл д-р Г. Давид:

О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

1. Влияние отравлений алкилфосфатом на сердечно-сосудистую систему

При изучении признаков кардиоваскулярного поражения у отдельных отравлений алкилфосфатом установилось, что указанное поражение является результатом комплексного патофизиологического процесса. В этом процессе важнейшее место занимает общее гипоксическое состояние, которым обуславливается поражение сердечно-сосудистой системы. На поражение этой системы указывает гистологическое изменение в сердечной мускулатуре, а также изменения в содержании АТФ сердечной и скелетной мышцы: при отравлениях наблюдается увеличение содержания АТФ в сердечной мышце и в то же время уменьшение его в скелетной мышце по сравнению с нормальными контрольными показателями.

Dr. I. Kenéz, Oberstl. d. Med. D., Dr. G. Dávid Oberstl. d. Med. D.:

ÜBER KARDIOVASKULÄRE WIRKUNG EINIGER GIFTSTOFFE I. KARDIOVASKULÄRE WIRKUNG VON ALKYLPHOSPHATVERGIFTUNGEN

Durch Untersuchung der Zeichen kardiovaskulärer Schädigungen, die nach Alkylphosphatvergiftung entstehen, konnte festgestellt werden, dass eine Schädigung als Erfolg komplexer physiologischer Vorgänge zu betrachten ist. Der bedeutendste Komponent des Vorganges ist ein generalisierter hypoxischer Zustand, dessen Folge die Schädigung des kardiovaskulären Systems ist. Auf die Schädigung dieses Systems weist die histologische Myokardveränderung, ferner die Veränderungen im ATP-Gehalt des Myokards und Skelettmuskels hin: nach der Vergiftung erweist sich im Vergleich mit normalen Kontrollen eine Zunahme an ATP-Gehalt im Myokard, dagegen eine Abnahme im Skelettmuskel.

Selectonok alkalmazása ivóvízmenták coli-titerének stabilizálására*

Írta: **Biró György** dr. orvosőrnagy, az orvostudományok kandidátusa

Az ivóvízmenták bakteriológiai képe a mintavétel és a feldolgozás között eltelt időtől és a hőmérséklettől függően változik. Irodalmi adatok, így többek között *Coles* és *Simpson*, *Morris* és *Weaver*, *Coş* és *Claiborne* szerint a tartogatás során a coliformok száma inkább csökken, mint nő, főleg alacsony hőmérsékleten. *Caldwell*, *Leahy*, *Hallmann* adatai arra utalnak, hogy organikus anyagok jelenlétében a víz coliform baktériumai szaporodhatnak. *Kurzweil* arról számol be, hogy egyes *E. coli*, *A. aerogenes*, sőt *Salmonella*-törzsek minimális ásványi anyagot tartalmazó vízben szaporodni képesek és több passageban továbbolthatók, bár valódi C- és N-forrásuk nincs.

Ezek az adatok is felhívják a figyelmet, hogy gyakorlati jelentősége van annak, ha egyszerűségi módon sikerül a víz coli-titerét 24–48 óráig megközelítően azonos szinten tartani.

Shipe és *Fields* figyeltek fel arra, hogy az aethylendiamintetraecetsav tetranatrium-sója 10^{-3} – 10^{-6} hígításban alkalmas arra, hogy pufferezett desztillált vízben az egyébként toxikus réz- és zink-ionok toxikus hatását az *E. coli*-nál kivédje. A használt *E. coli*-törzs vizsgálataik szerint 24 óra után is 10%-nál

* Az V. Honvédervosi Tudományos Értekezleten, 1961. október 27-én elhangzott előadás nyomán.